

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication : **0 647 617 A1**

⑫

# DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑰ Numéro de dépôt : **94402272.2**

⑸ Int. Cl.<sup>8</sup> : **C07C 235/08, C07C 235/34,  
A61K 7/48**

⑱ Date de dépôt : **11.10.94**

⑳ Priorité : **12.10.93 FR 9312106**

④③ Date de publication de la demande :  
**12.04.95 Bulletin 95/15**

④④ Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

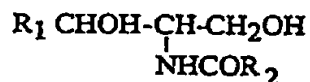
⑦① Demandeur : **L'OREAL**  
**14, Rue Royale**  
**F-75008 Paris (FR)**

⑦② Inventeur : **Semeria, Didier**  
**10, allée des Lavandières**  
**F-77181 Courtry (FR)**  
Inventeur : **Philippe, Michel**  
**3, rue de l'Aubépine**  
**F-92160 Chatou (FR)**  
Inventeur : **Mahieu, Claude**  
**90, avenue de Villiers**  
**F-75017 Paris (FR)**

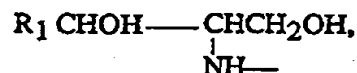
⑦④ Mandataire : **Casalunga, Axel**  
**BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE**  
**Morassistrasse 8**  
**D-80469 München (DE)**

⑤④ **Céramides, leur procédé de préparation et leurs applications en cosmétique.**

⑤⑦ Les céramides selon l'invention sont des composés répondant à la formule :



dans laquelle : R<sub>1</sub> est un radical alkyle ou alcényle en C<sub>11</sub> à C<sub>21</sub> ; R<sub>2</sub> est un radical hydroxyalkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>29</sub> ou un radical hydroxyaralkyle en C<sub>7</sub> à C<sub>29</sub>, ces composés étant sous forme d'un mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo, pour la partie aminodiol



dans les proportions érythro : thréo de 85 : 15 à 20 : 80.

Application aux compositions cosmétiques et dermatopharmaceutiques.

EP 0 647 617 A1

La présente invention a pour objet de nouveaux céramides, leur procédé de préparation ainsi que leur utilisation, notamment pour les traitements et les soins de la peau et des cheveux en cosmétique ou en dermo-pharmacie.

L'exposition de la peau au froid, au soleil, aux atmosphères à faible humidité relative, les traitements ré-pétés avec des compositions de lavage ou encore le contact avec des solvants organiques, sont des facteurs  
5 qui entraînent, à des degrés divers, un dessèchement apparent. La peau apparaît plus sèche, moins souple et le relief cutané plus prononcé. Par ailleurs, les cheveux, qui sont soumis trop fréquemment à certains trai-tements capillaires, perdent leur aspect brillant et peuvent devenir rêches et cassants.

La demanderesse a donc recherché des composés qui permettent de prévenir ou de corriger ces phéno-mènes se traduisant par un dessèchement apparent et qui redonnent à la peau sa souplesse et aux cheveux  
10 leur brillance et leur douceur.

Pour résoudre ce problème, on a déjà proposé d'utiliser des céramides. On sait en effet que ces composés sont les éléments constitutifs prépondérants des lipides intercornéocytaires du stratum corneum et participent au maintien de l'intégrité de la barrière cutanée. Ils représentent, selon DOWNING ("The Journal of Investiga-tive Dermatology", vol. 88, n° 3, p. 25-65, supplément mars 1987), environ 40% de la totalité de ces lipides.  
15

Les céramides utilisés en cosmétique sont des extraits naturels issus notamment de la peau de porc, du cerveau de boeuf, de l'oeuf, des cellules du sang, des plantes etc... (demandes de brevets JA 88/260008 et JA 87/120308). De tels céramides ont également été proposés pour la protection des cheveux (EP 0278 505).

Il s'agit donc toujours de mélanges de teneur plus ou moins importante en céramides et dont la composition est difficile à contrôler. De plus, ces mélanges sont sujets à la contamination bactérienne. Leur conservation est très difficile à maîtriser. Lorsqu'ils sont d'origine animale, il y a en plus un risque de contamination par l'agent responsable de la BSE (encéphalopathie bovine spongiforme).  
20

Pour résoudre ces problèmes, on a proposé des céramides de synthèse, notamment dans la demande de brevet français n° 2 673 179. Plus particulièrement, cette demande décrit des céramides de synthèse de for-mule :  
25



dans laquelle R désigne un radical alcoyle ou alcényle en C<sub>11</sub> à C<sub>21</sub>, R' désigne un radical hydrocarboné en C<sub>11</sub>-C<sub>19</sub> linéaire et portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou un mélange de radicaux hydrocar-bonés en C<sub>11</sub>-C<sub>19</sub>, linéaires, saturés ou portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, dans lequel la pro-portion de radicaux saturés n'excède pas 35 %, ces composés étant sous forme de mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions érythro : thréo de 85 : 15 à 60 : 40.  
30  
35

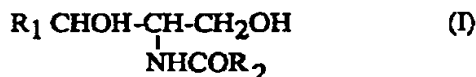
Ces composés utilisés dans des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques, pour les traite-ments et les soins de la peau et des cheveux ont un effet hydratant permettant de prévenir ou de corriger cer-tains effets du dessèchement apparent de la peau ou des cheveux.

Toutefois, il serait encore souhaitable de mettre au point des composés qui, utilisés dans des compositions cosmétiques ou dermatologiques, aient un effet hydratant supérieur à celui des composés de la demande de brevet français n° 2 673 179.  
40

La demande de brevet WO 93/02 656 décrit des dispersions cationiques contenant au moins un céramide ou glycocéramide ou un mélange de céramides et/ou glycocéramides naturels ou synthétiques dont la chaîne N-acylante est une chaîne saturée ou insaturée pouvant comporter un groupement hydroxyle en position alpha par rapport au carbonyle. Ces dispersions aqueuses à base de céramides et/ou glycocéramides lorsqu'ils sont associés à des agents tensio-actifs cationiques particuliers, améliorent le démêlage des cheveux sans les alourdir ni les graisser.  
45

La présente invention a donc pour objet de nouveaux composés ayant un meilleur pouvoir hydratant de la peau et/ou des cheveux lorsqu'ils sont utilisés dans des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceu-tiques.  
50

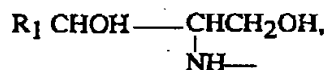
Les nouveaux composés selon l'invention, répondent à la formule :



55

dans laquelle :

- R<sub>1</sub> désigne un radical alkyle ou alcényle en C<sub>11</sub> à C<sub>21</sub>;
- R<sub>2</sub> désigne un radical hydroxyalkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>29</sub>, ou un groupement hydroxyaralkyle en C<sub>7</sub> à C<sub>29</sub>, le groupement hydroxy étant en position alpha du carbonyle, ces composés étant sous forme d'un mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo, pour la partie aminodiol



10 dans les proportions érythro : thréo de 85 : 15 à 20 : 80, de préférence 65:35 à 45:55.

De préférence R<sub>1</sub> désigne un radical alkyle ou alcényle en C<sub>13</sub> à C<sub>19</sub> et en particulier le radical pentadécyle.

De préférence R<sub>2</sub> est un radical 1-hydroxyalkyle linéaire en C<sub>1</sub> à C<sub>21</sub>, plus particulièrement en C<sub>15</sub> à C<sub>21</sub>, notamment les radicaux 1-hydroxy pentadécyle et 1-hydroxyhénicosyle ou un groupement 1-hydroxyaralkyle en C<sub>7</sub> à C<sub>19</sub>, notamment le groupement D, L-1-hydroxy benzyle.

15 Les composés de formule (I) selon l'invention sont des cires particulièrement utiles lorsqu'un effet de lutte contre le dessèchement de la peau ou des cheveux est recherché en cosmétique ou en dermopharmacie.

En particulier les composés selon l'invention présentent une forte activité dans l'essai de perte insensible en eau (PEI) qui est une mesure de l'effet de barrière et une bonne activité dans l'essai "Dermodiag" qui est un essai de mesure de l'hydratation, alors que des composés analogues, mais qui ne se présentent pas sous

20 la forme d'un mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo présentent une très faible activité dans l'essai PEI et pas d'activité dans l'essai "Dermodiag", et les composés, même sous forme d'un mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo, mais ne comportant pas de chaîne N-acylante α-hydroxylée, ne présentent pas d'activité dans l'essai "Dermodiag".

L'essai "Dermodiag" est une mesure de la conductivité de la peau, liée à son taux d'hydratation. Dans cet essai, on utilise un appareil "Dermodiag" destiné à mesurer le taux d'hydratation des couches supérieures de l'épiderme. Du point de vue électrique, la peau se comporte comme une résistance en parallèle avec une capacité. Ces deux éléments (surtout la capacité équivalente) sont très dépendants de la teneur en eau des cellules.

30 L'appareil utilise la peau comme condensateur de bouclage et se met à osciller à des fréquences variables selon la quantité d'eau dans les tissus supérieurs. Ces phénomènes se passent à haute fréquence (de l'ordre de plusieurs MHz).

L'appareil comprend deux électrodes concentriques posées sur la peau, et les lignes de champs électriques se referment entre ces deux électrodes. L'affichage digital sur l'appareil indique alors le courant consommé à chaque mesure. Plus le taux d'hydratation est important, plus la valeur affichée est grande.

35 Ces composés présentent par ailleurs une faible agressivité vis-à-vis de la peau ou des muqueuses oculaires et une bonne tolérance vis-à-vis des membranes cellulaires comme celles des érythrocytes.

Les nouveaux composés de formule (I) ci-dessus présentent des propriétés émollientes et adoucissantes. Ils sont facilement solubilisés dans les phases grasses des préparations cosmétiques ou dermopharmaceutiques.

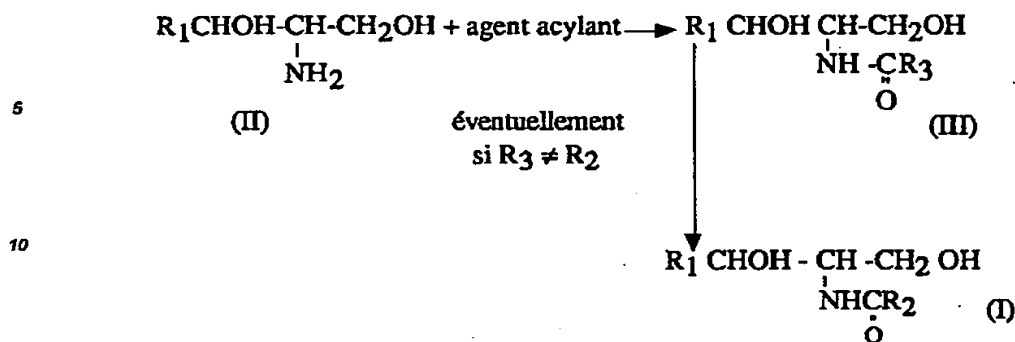
40 Les cheveux traités par ces composés présentent un aspect brillant et une moins grande sensibilité à l'eau, due à l'apport de matière lipidique uniformément répartie sur les écailles du cheveu. Les propriétés mécaniques et de nervosité sont également améliorées.

Ces composés forment, en association avec d'autres lipides, des vésicules.

45 Les céramides de formule (I) ci-dessus sont obtenus par acylation de la fonction amine d'une sphingosine ou d'une sphinganine ou d'un dérivé réactif de celles-ci, tel que par exemple le chlorhydrate, avec un agent acylant approprié.

Dans la présente invention, on entendra par sphingosine ou sphinganine les composés D, L, c'est-à-dire, les mélanges racémiques des diastéréoisomères érythro et thréo.

50 Un autre objet de la présente invention concerne donc un procédé de préparation des composés de formule (I) qui peut être représenté par le schéma suivant :

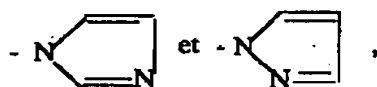


Plus particulièrement, les composés de formule (I) ci-dessus peuvent être obtenus par acylation, en milieu anhydre ou dans un solvant approprié, de la fonction amine d'une sphingosine ou d'une sphinganine de formule (II) ci-dessus, dans laquelle  $\text{R}_1$  est tel que défini précédemment, avec un agent acylant choisi parmi les chlorures d'acides, les anhydrides d'acide, les anhydrides mixtes, les esters de paranitrophénol, les esters de succinimide, les esters de carbodilimide, les esters d'alkyle inférieur en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_8$ , les azolides, notamment les imidazolides et les pyrazolides, et les O-carboxyanhydrides des 2-hydroxy acides correspondants appropriés.

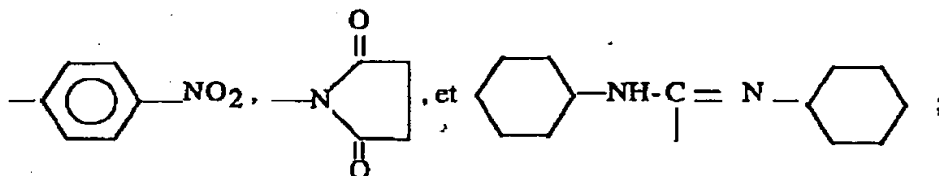
Plus particulièrement, l'agent acylant est choisi parmi les O-carboxyanhydrides des acides 2-hydroxy correspondants et les composés de formule  $\text{R}_3\text{COA}$  (IV) dans laquelle :

$\text{R}_3$  est choisi parmi le radical  $\text{R}_2$  défini ci-dessus, les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés en  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{29}$ , de préférence linéaires en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{21}$ , et aralkyles en  $\text{C}_7$  à  $\text{C}_{29}$ , de préférence en  $\text{C}_7$  à  $\text{C}_{19}$ , substitués en position  $\alpha$  par rapport au carbonyle par un substituant choisi parmi -Br, -Cl, -I et -OB, où OB est un groupe susceptible de former un groupe -OH ; et

A est choisi parmi les halogènes,



où  
 $\text{R}_6$  est un radical alkyle inférieur en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_8$  et  $\text{R}_7$  est choisi parmi les radicaux alkyles inférieurs en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_8$ ,



à la condition que lorsque  $\text{R}_3$  représente le radical  $\text{R}_2$ , A soit différent de -Cl.

Des agents acylants recommandés sont les esters de succinimide et de carbodilimide.

Selon la nature de l'agent acylant utilisé, la réaction d'acylation du groupe amine du composé de formule

(II) s'effectuera à l'état anhydre ou en présence d'un solvant.

Parmi les solvants utiles dans le procédé de la présente invention on peut citer, le tétrahydrofurane, la pyridine, le diméthylformamide, le dichlorométhane et le tertibutylméthyl éther.

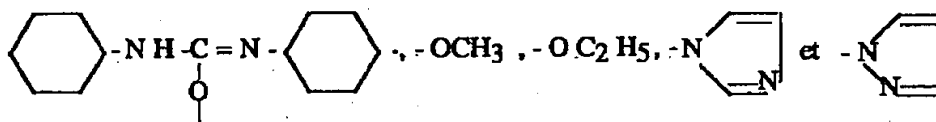
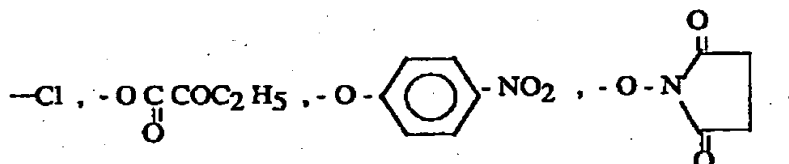
De préférence le groupement -OB est choisi parmi les radicaux suivants : acétate, benzoate, benzyloxy,

- OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(t-butyl), et

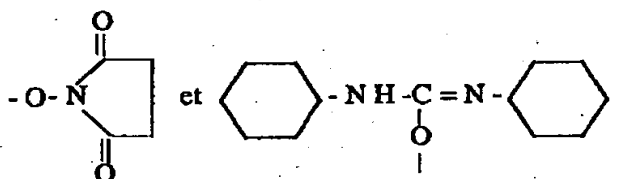
- OSi(t-butyl)(-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.

De préférence, -OB est un groupement acétate.

De préférence, A est choisi parmi les radicaux suivants :



On recommande tout particulièrement pour A les radicaux



Des agents acylants particulièrement recommandés sont le 2-hydroxyhexadécanoate de succinimide, le 2-hydroxyhexadécanoate de dicyclohexylcarbodiimide, le 2-hydroxydocosanoate de succinimide, le 2-hydroxydocosanoate de dicyclohexylcarbodiimide et le D, L mandélate de succinimide.

Bien évidemment, lorsque R<sub>3</sub> est différent de R<sub>2</sub> et représente un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>25</sub> ou aralkyle en C<sub>7</sub> à C<sub>25</sub>, substitué en position α par rapport au carbonyle comme indiqué précédemment, une ou plusieurs étape(s) supplémentaire(s) est (sont) nécessaire(s) pour transformer le substituant en position α par rapport au carbonyle en un radical hydroxyle pour obtenir le composé de formule (I). Cette transformation est bien connue et peut se faire par exemple par hydrolyse.

On peut également, selon l'invention préparer les composés de formule (III) pour lesquels R<sub>3</sub> = R<sub>2</sub> en faisant réagir un composé de formule (II) avec un O-carboxyanhydride de l'acide 2-hydroxy correspondant.

Les O-carboxyanhydrides sont des composés connus, qui peuvent être obtenus par des techniques connues en faisant réagir l'acide 2-hydroxyle correspondant avec du phosgène ou un de ses substituants di ou triphosgène. Les O-carboxyanhydrides et leurs procédés de préparation sont décrit, en particulier, par K. TOYOOKA, dans Heterocycles vol. 29, n° 5, pages 975-978 (1989).

Les réactions d'acylation avec un ester d'alkyle inférieure se font à l'état anhydre. Elles sont notamment décrites par E.F. JORDAN dans JAOCS p. 600-605 (1981).

Les autres réactions sont effectuées dans des solvants tels que, par exemple, le tétrahydrofurane, la pyridine, le diméthylformamide, et le dichlorométhane.

L'acylation par un ester de succinimide et de dicyclohexylcarbodiimide est décrite notamment par LAPI-DOT dans J. Lipid Res. 8, 142-145 (1967).

L'acylation par un ester de paranitrophénol est décrite notamment par BODANSKY dans Nature n° 4459 p. 685 (1955).

L'acylation par un anhydride mixte est décrite par J.L. TORRES dans Tetrahedron vol. 43 n° 17, p. 4031-3 (1987).

Les acylations avec les azolides sont décrites par H.A. STAAB dans Angew. Chem. Internat. Edit. Vol. 1 n° 7 p.357-367 (1962).

5 Les réactions d'acylation sont décrites en général par J. MARCH dans Advanced Organic Chemistry-Third Edition - JOHN WILEY & SONS-INC p. 370-377 (1985).

Pour la préparation du composé (I) de l'invention, on peut également utiliser le chlorhydrate du composé (II).

10 Les composés (II) sont des composés connus. Leur synthèse a été décrite en particulier par D.SHAPIRO dans "Chemistry of sphingolipids", HERMANN, Paris (1969).

Quand  $R_1$  désigne un radical alcényle, les composés (II) sous leur formes D,L-érythro sont des sphingosines dont la synthèse est décrite à la page 21 de "Chemistry of Sphingolipids".

Quand  $R_1$  désigne un radical alkyle, les composés (II) sous leur formes D,L-érythro sont des sphinganine ou encore appelées des dihydrosphingosines. Elles peuvent être préparées en particulier à partir de 2- acé-  
15 tamido-3-oxo-alcanoate de méthyle ou d'éthyle, comme décrit dans "Chemistry of Sphingolipids", page 32.

Les procédés de synthèse des sphingosines ou des sphinganine décrits ci-dessus conduisent à des mélanges racémiques des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions érythro-thréo de 85:15 à 20:80.

20 Les composés de formule (III), et plus particulièrement lorsque  $R_3=R_2$ , issus de la réaction d'acylation, peuvent subir une réaction de protection des groupements hydroxyle, par réaction avec un agent protecteur choisi parmi les anhydrides d'acide, les halogénures d'acide et les chlorosilanes, la réaction étant suivie, après isola-  
tion du produit, par une hydrolyse, de préférence en milieu basique.

25 Les agents protecteurs, utiles dans le procédé de la présente invention, sont de préférence choisis parmi l'anhydride acétique, le chlorure d'acétyle, le chlorure de benzoyle, le chlorure de benzyle, le bromure de ben-  
zyle, les chlorosilanes de formule  $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_2(\text{tBu})$ ,  $\text{ClSi}(\text{tBu})(-\text{C}_6\text{H}_5)_2$ .

Les composés selon l'invention peuvent recevoir des applications diverses, notamment en tant que consti-  
tuants cireux dans des compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques. Ces composés possèdent en plus la propriété de former des vésicules en association avec d'autres lipides, lorsqu'ils sont dispersés dans l'eau.

30 La présente invention a donc pour objet l'utilisation des composés lipidiques de formule (I) en tant que constituants cireux dans des émulsions, des dispersions ou dans des lotions. Elle a également pour objet l'utili-  
sation de ces composés, associés à d'autres lipides, pour la formation de sphérules lipidiques.

La présente invention a également pour objet des compositions à usage cosmétique ou dermopharma-  
ceutique contenant un composé de formule (I).

35 Un autre objet de l'invention est constitué par un procédé de traitement cosmétique de la peau, des che-  
veux ou des poils consistant à appliquer sur ces derniers une quantité suffisante d'une telle composition conte-  
nant un composé de formule (I).

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme d'émulsions (lait ou crème), de lotions  
40 hydroalcooliques, huileuses ou oléocalcooliques, de gels, de dispersions ou de bâtonnets solides, de sprays  
ou de mousses aérosol.

Selon l'invention, les composés de formule (I) représentent 0,05% à 20%, et de préférence 0,1 à 10% du  
poids total de la composition.

Les compositions sont par exemple des lotions, des laits ou des crèmes émollients, des laits ou des crè-  
mes pour les soins de la peau ou des cheveux, des crèmes, des lotions ou des laits démaquillants, des bases  
45 de fond de teint, des lotions, des laits ou des crèmes antisolaires, des lotions, des laits ou des crèmes de bron-  
zage artificiel, des crèmes ou des mousses de rasage, des lotions après rasage, des shampoings ou des  
mascaras.

50 Ces compositions peuvent également se présenter sous la forme de bâtons pour les lèvres destinés soit  
à les colorer, soit à éviter les gerçures, ou de produits de maquillage pour les yeux ou de fards et fonds de  
teint pour le visage.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'émulsions du type eau-dans-l'huile  
ou huile-dans-l'eau, la phase grasse est essentiellement constituée d'un mélange de composé de formule (I)  
avec au moins une huile, et éventuellement un autre corps gras.

La phase grasse des émulsions peut constituer de 5 à 60% du poids total de l'émulsion.

55 La phase aqueuse desdites émulsions constitue de préférence de 30 à 85% du poids total de l'émulsion.  
La proportion de l'agent émulsionnant peut être comprise entre 1 et 20%, et de préférence entre 2 et 12%  
du poids total de l'émulsion.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme de lotions huileuses, oléocalcooliques



ou hydroalcooliques, elles peuvent constituer, par exemple, des lotions antisolaires contenant un filtre absorbant les rayons UV, des lotions adoucissantes pour la peau; les lotions huileuses peuvent en outre constituer des huiles moussantes contenant un tensio-actif oléosoluble, des huiles pour le bain, etc.

Parmi les principaux adjuvants pouvant être présents dans les compositions selon l'invention, on peut citer les corps gras tels que les huiles ou les cires minérales, animales ou végétales, les acides gras, les esters d'acides gras tels que les triglycérides d'acides gras ayant de 6 à 18 atomes de carbone, les alcools gras; les émulsionnants comme les alcools gras oxyéthylénés ou les alcoyléthers de polyglycérol; les solvants tels que les monoalcools ou polyalcools inférieurs contenant de 1 à 8 atomes de carbone ou encore l'eau.

Les mono- ou polyalcools plus particulièrement préférés sont choisis parmi l'éthanol, l'isopropanol, le propylèneglycol, le glycérol et le sorbitol.

A titre de corps gras, parmi les huiles minérales, on peut citer l'huile de vaseline; parmi les huiles animales, les huiles de baleine, de phoque, de menhaden, de foie de flétan, de morue, de thon, de tortue, de pied de boeuf, de pied de cheval, de pied de mouton, de vison, de loutre, de marmotte, etc.; parmi les huiles végétales, les huiles d'amande, de germe de blé, d'olive, de germe de maïs, de jojoba, de sésame, de tournesol, de palme, de noix, de karité, de shoréa, de macadamia, de pépins de cassis et similaires.

Parmi les esters d'acides gras, on peut utiliser des esters d'acides en  $C_{12}$  à  $C_{22}$  saturés ou insaturés et d'alcools inférieurs comme l'isopropanol ou le glycérol ou d'alcools gras en  $C_8$  à  $C_{22}$ , linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés ou encore d'alcanediols-1,2 en  $C_{10}$ - $C_{22}$ .

On peut également citer comme corps gras, la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, le suif, la lanoline acétylée, les huiles de silicone.

Parmi les cires, on peut citer la cire de Sipol, la cire de lanoline, la cire d'abeille, la cire de Candelilla, la cire microcristalline, la cire de Carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone, les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les sucroglycérides, les oléates, myristates, linoléates et stéarates de Ca, Mg et Al.

Parmi les alcools gras, on peut citer les alcools laurique, cétylique, myristique, stéarique, palmitique, oléique et les alcools de GUERBET comme le 2-octyldodécanol, le 2-décyltétradécanol ou le 2-hexyldécanol.

A titre d'émulsionnants, parmi les alcools gras polyoxyéthylénés, on peut citer les alcools laurique, cétylique, stéarylique et oléique comportant de 2 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et parmi les alcoyléthers de polyglycérol, les alcools en  $C_{12}$ - $C_{18}$  comportant de 2 à 10 moles de glycérol.

Il peut aussi être utile d'utiliser des épaississants tels que les dérivés de cellulose, les dérivés d'acide polyacrylique, les gommes de guar ou de caroube ou la gomme de xanthane.

La composition selon l'invention peut également contenir des adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en dermopharmacie et notamment des produits hydratants, des adoucissants, des produits pour le traitement d'affections cutanées, des filtres solaires, des germicides, des colorants, des conservateurs, des parfums et des propulseurs.

Lorsque les compositions selon l'invention sont des dispersions, il peut s'agir de dispersions de composés de formule (I) dans l'eau en présence de tensio-actif ou encore de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse encapsulée, ces couches étant constituées d'au moins un composé de formule (I), associé à au moins un autre composé lipidique.

On peut citer, à cet effet, comme composés lipidiques, les alcools et diols à longue chaîne, les stérols tels que le cholestérol, les phospholipides, les cholestérylsulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminolcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras tels que le dicétylphosphate acide ou son sel de sodium, les alkylsulfates tels que le cétylsulfate de sodium, les acides gras sous forme de sels ou encore les lipides du type de ceux décrits dans les brevets français n° 2 315 991, 1 477 048 et 2 091 516 ou dans les demandes de brevet international WO 83/01 571 et WO92/08685.

On peut par exemple utiliser comme autres lipides, des lipides comportant une chaîne lipophile longue contenant 12 à 30 atomes de carbone, saturée ou insaturée, ramifiée ou linéaire, par exemple une chaîne oléique, lanolique, tétradécylque, hexadécylque, isostéarylique, laurique ou alcoylphénylique. Le groupement hydrophile de ces lipides peut être un groupement ionique ou non-ionique. A titre de groupements non-ioniques, on peut citer des groupements dérivés de polyéthylèneglycol. On peut aussi utiliser avantageusement comme lipides formant la phase lamellaire, des éthers de polyglycérol tels que ceux décrits dans les brevets français n° 1 477 048, 2 091 516, 2 465 780 et 2 482 128.

A titre de groupement ionique, on peut avantageusement utiliser un groupement dérivé d'un composé amphotère, anionique ou cationique.

D'autres lipides décrits dans la demande de brevet international WO 83/01 571 comme pouvant être utilisés pour la formation de vésicules sont les glycolipides comme le lactosylcéramide, le galactocérobroside,

les gangliosides et le trihexosylcéramide, ainsi que les phospholipides tels que le phosphatidylglycérol et le phosphatidylinositol.

La présente invention a donc également pour objet une dispersion de sphérules lipidiques constituées de couches moléculaires organisées de composé(s) de formule (I) et de lipide défini ci-dessus renfermant une phase aqueuse à encapsuler.

La phase continue de la dispersion qui entoure les sphérules est une phase aqueuse.

Les sphérules en dispersion ont un diamètre compris entre 0,05µm et 5µm.

La phase aqueuse encapsulée dans les sphérules peut être de l'eau ou une solution aqueuse de substance active et est dans ce cas de préférence isosmotique par rapport à la phase continue de la dispersion.

Les sphérules peuvent être obtenues en particulier suivant le procédé décrit dans le brevet français 2 315 991 de la demanderesse, selon lequel on prépare une dispersion de sphérules constituées de couches moléculaires organisées renfermant une phase aqueuse à encapsuler, en mettant en contact, d'une part un ou plusieurs composé(s) lipidique(s) de formule (I) associé(s) à un ou plusieurs lipide(s) défini(s) ci-dessus, et d'autre part la phase aqueuse à encapsuler dans les sphérules, en agitant pour assurer le mélange et obtenir une phase lamellaire, en ajoutant ensuite un liquide de dispersion en quantité supérieure à la quantité de phase lamellaire obtenue et en secouant énergiquement pendant une durée allant de 15 minutes à 3 heures environ.

Le rapport pondéral entre la phase aqueuse à encapsuler et le(s) composé(s) de formule (I) associé(s) aux lipides formant la phase lamellaire, est de préférence compris entre 0,1 et 20.

Le rapport pondéral de la phase aqueuse de dispersion que l'on ajoute à la phase lamellaire que l'on disperse, est de préférence compris entre 2 et 100, la phase de dispersion et la phase aqueuse à encapsuler étant de préférence isosmotiques.

L'agitation est réalisée au moyen d'un agitateur à secousses. Le procédé est de préférence mis en oeuvre à une température comprise entre 30° et 120°C.

Un autre procédé de préparation peut consister à utiliser le procédé dénommé REV (reverse-phase evaporation vesicle) ou évaporation en phase inverse décrit dans Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 75, n° 9, pages 4194-4198 (1978), par SZOKA et PAPAHDJOPOULOS.

On peut également mettre en oeuvre le procédé qui comprend la succession d'étapes consistant à dissoudre au moins un lipide dans au moins un solvant organique non miscible à l'eau; ajouter la phase organique ainsi obtenue à une phase aqueuse; former une dispersion des deux phases sous forte agitation, la taille des vésicules pouvant être réglée en faisant varier la vitesse d'agitation au cours de ce mélange des phases; conduire l'évaporation du (ou des) solvant(s) sous forte agitation; et, le cas échéant, concentrer la dispersion.

Les substances actives peuvent être des substances ayant un intérêt pharmaceutique, alimentaire ou des substances ayant une activité cosmétique. Lorsqu'elles sont hydrosolubles, elles sont dans la phase aqueuse encapsulée à l'intérieur des vésicules.

Les substances hydrosolubles ayant une activité cosmétique et/ou pharmaceutique peuvent être des produits destinés aux soins ou aux traitements de la peau et du cheveu tels que par exemple des humectants comme la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'acide pyrrolidone carboxylique et ses sels; des agents de brunissage artificiel tels que la dihydroxyacétone, l'érythrose, le glycéraldéhyde, les γ-dialdéhydes tels que l'aldéhyde tartrique, ces composés étant éventuellement associés à des colorants; des filtres solaires hydrosolubles; des antiperspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires, des eaux parfumées; des extraits de tissus végétaux, tels que les polysaccharides; des colorants hydrosolubles; des agents antipelluculaires; des agents antiséborrhéiques, des oxydants tels que des agents de décoloration comme l'eau oxygénée; des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

On peut citer également les vitamines, les hormones, les enzymes telles que la superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques, les bactéricides, les agents cytotoxiques ou anti-tumoraux.

Lorsque les substances actives sont liposolubles, elles se trouvent incorporées dans les feuillets des vésicules. Elles peuvent être choisies dans le groupe formé par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.

On peut également ajouter à la phase aqueuse des dispersions de sphérules selon l'invention une phase liquide L non miscible à l'eau. En particulier, la composition selon l'invention peut contenir de 2 à 70% en poids de phase liquide L, non miscible à l'eau, par rapport au poids total de la composition, la proportion pondérale relative de(s) lipide(s) constitutif(s) de vésicules par rapport à la phase liquide dispersée L étant comprise entre 0,02/1 et 10/1.

Le(s) constituant(s) de la phase liquide L dispersée dans la phase aqueuse D, peut (peuvent) être choisi(s)

5

1.5

37

25

30

2

## 34

4

4

4

4



On solubilise à 65°C, 100 g d'acide 2-hydroxyhexadécanoïque (mélange D,L) dans 800 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute 41 g de N-hydroxysuccinimide et laisse revenir la température vers 30°C. On solubilise 83 g de

dicyclohexylcarbodiimide dans 200 ml d'acétate d'éthyle, puis on additionne cette solution au milieu réactionnel en 20 minutes. On laisse agiter pendant 5 heures à température ambiante. On filtre les sels précipités sur verre fritté n° 3 et on rince avec 100 ml d'acétate d'éthyle à 40°C. On évapore le filtrat à sec, qui est repris dans 200 ml de tétrahydrofurane. Cette solution, maintenue à 60°C, est ajoutée en 30 minutes dans une solution obtenue par solubilisation à reflux de 108 g de 2-amino-octadécane-1,3-diols dans 800 ml de tétrahydrofurane et 3 ml de triéthylamine. On laisse sous agitation pendant 2 heures à 60°C. On ajoute 16 ml d'eau et on laisse une nuit à température ambiante. L'insoluble formé est filtré sur verre fritté n° 3, puis lavé par 4 fois 100 ml de tétrahydrofurane à 40°C.

L'ensemble des filtrats est versé dans 6 litres d'eau et 1 ml d'acide chlorhydrique concentré, sous agitation. Le précipité est filtré sur verre fritté n° 1, puis rincé par 300 ml d'acétone. Le produit est séché à l'étuve. Le dérivé est mis en suspension dans 700 ml de dichlorométhane, puis filtré sur verre fritté n° 3 et séché sous vide. On obtient ainsi 130 g (85 % du dérivé brut souhaité), qui est remis en suspension dans 350 ml de pyridine. On ajoute 90 ml d'anhydride acétique en une seule fois. Quand tout est solubilisé, on ajoute 60 ml d'anhydride acétique. On laisse sous agitation pendant 4 heures, à température ambiante. Le milieu réactionnel est précipité dans un mélange constitué de 2,3 litres de méthanol et de 1 litre d'eau, à +4°C, sous agitation. Le précipité est filtré puis rincé par 200 ml d'eau et essoré. Le précipité est ensuite repris par 1 litre d'heptane chaud puis séché sur sulfate de sodium et filtré. On ajoute au filtrat 130 g de silice et on agite 30 minutes. On filtre, la silice est lavée par deux fois 100 ml d'heptane chaud. Les filtrats sont rassemblés et évaporés à sec. On obtient ainsi 150 g brut du dérivé peracétylé qui sont ensuite solubilisés dans 1 litre de méthanol en chauffant légèrement. On ajoute 3,7 g d'une solution méthanolique à 30% de méthylate de sodium et on laisse sous agitation pendant 2 heures. On neutralise avec 24 ml d'un mélange de 22 ml d'eau et 2 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est filtré puis séché.

On obtient 98 g de produit solide qui est resolubilisé à 80°C, dans 1 litre d'acétate d'éthyle et qui recrystallise à +4°C, pendant 18 heures. Après filtration et séchage, on obtient 93 g (47%) de produit pur.

#### **ANALYSE ELEMENTAIRE:**

	% C	% H	% N	% O
<i>Théorique</i>	73,46	12,51	2,52	11,81
<i>Trouvé</i>	73,56	12,55	2,53	11,68

*Point de fusion = 89 °C*

*Rapport érythro/thréo de la chaîne aminodiol 55/45*

*Spectre R.M.N.<sup>13</sup>C conforme à la structure attendue*

#### **EXEMPLE 2**

##### **Préparation du 2-(2'-hydroxydocosanoyl)amino octadécane-1,3-diol.**

On solubilise à 65°C, 50 g d'acide 2-hydroxy-docosanoïque (mélange D/L) dans 400 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 15,6 g de N-hydroxysuccinimide. On solubilise 31,9 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 100 ml de tétrahydrofurane, puis, lorsque tout est solubilisé, on additionne lentement cette solution au milieu réactionnel en 20 minutes.

On laisse agiter pendant 2 h 30. On filtre les sels sur verre fritté n°3 qui sont rincés avec 50 ml de tétrahydrofurane. Cette solution, maintenue à 60°C, est additionnée en 30 minutes dans une solution obtenue par solubilisation à reflux de 41,4 g de 2-amino-octadécane-1,3-diol (obtenu à l'étape 1 de l'exemple 1) dans 400 ml de tétrahydrofurane et 1,5 ml de triéthylamine. On laisse agiter à 60°C pendant 2 heures. On ajoute 16 ml d'eau et on laisse une nuit à température ambiante.

Le produit insoluble formé est filtré sur verre fritté n° 3, puis lavé par 100 ml de tétrahydrofurane à 45°C.

Le filtrat est versé sous agitation, en 20 minutes, dans 3,5 litres d'eau et 0,5 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité obtenu est filtré sur verre fritté n° 1, essoré, rincé par 300 ml d'acétone, puis séché. Le produit obtenu est mis en suspension dans 200 ml de dichlorométhane, filtré sur verre fritté n° 3 et essoré. On obtient ainsi 75 g de dérivé brut qui sont remis en suspension dans 180 ml de pyridine. On ajoute 50 ml d'anhydride acétique en une seule fois. Quand tout est solubilisé, on ajoute 50 ml d'anhydride acétique. On laisse sous agitation pendant quatre heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est précipité dans un mélange

# EP 0 647 617 A1

constitué de 2 litres de méthanol et de 0,5 litre d'eau, à +4°C, sous agitation. Le précipité formé est filtré puis rincé par 200 ml d'eau et essoré. Le précipité est repris par 600 ml d'heptane chaud et séché sur sulfate de sodium et filtré. On ajoute au filtrat 80 g de silice et on agite 45 minutes. On filtre, et la silice est lavée par deux fois 60 ml de dichlorométhane. Les filtrats sont rassemblés et évaporés à sec. On obtient 81 g brut de dérivé peracétylé qui sont ensuite solubilisés dans 55 ml de dichlorométhane et 770 ml de méthanol. On ajoute 1,78 g d'une solution méthanolique à 30% de méthylate de sodium et on laisse sous agitation pendant 3 heures. On neutralise avec 12 ml d'un mélange constitué de 11 ml d'eau et de 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est filtré puis séché. On obtient ainsi 53 g de produit solide qui sont resolubilisés dans 530 ml d'acétate d'éthyle à 60°C et qui recristallisent à +4°C en une nuit. Après filtration et séchage, on obtient 48 g (71%) de produit pur.

## ANALYSE ELEMENTAIRE :

	% C	% H	% N	% O
<i>Théorique</i>	75,06	12,76	2,19	10
<i>Trouvé</i>	75,05	12,77	2,11	10,3

*Point de fusion = 93°C*  
*Rapport érythro/thréo du 2-aminooctadécane-1,3 diol : 54/46*  
*Spectre RMN<sup>13</sup>C conforme à la structure attendue.*

## EXEMPLE 3

### Préparation du 2-(D,L-mandéloyl)amino octadécane-1,3-diols.

On solubilise 10 g d'acide mandélique D,L dans 50 ml de tétrahydrofurane, puis on ajoute 7,6 g de N-hydroxysuccinimide. On solubilise 14,95 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 50 ml de tétrahydrofurane, puis on additionne cette solution au milieu réactionnel. On laisse agiter pendant 3 heures à température ambiante, puis les sels formés sont filtrés sur verre fritté n° 3 et on rince avec 50 ml de tétrahydrofurane.

Cette solution, maintenue à 60°C, est additionnée en 30 minutes dans une solution obtenue par solubilisation à reflux de 18,8 g de 2-aminooctadécane-1,3-diols (obtenu à l'étape 1 de l'exemple 1) dans 100 ml de tétrahydrofurane.

On laisse sous agitation à 60°C pendant 3 heures, puis on verse le mélange dans de l'eau. Le précipité formé est filtré, lavé et séché sous vide à 40°C.

Le produit brut obtenu est recristallisé dans 250 ml d'acétate de méthyle.

On obtient ainsi 20 g de produit pur (Rendement 74 %).

## ANALYSE ELEMENTAIRE

	% C	% H	% N	% O
<i>Théorique</i>	71,68	10,41	3,22	14,69
<i>Trouvé</i>	71,7	10,48	3,29	14,89

*Point de fusion : 98-115°C*

*Spectre RMN<sup>13</sup>C conforme à la structure attendue*

*Spectre de Masse conforme à la structure attendue*

*Rapport érythro/thréo de la chaîne aminodiols : 61/39*

## Exemple A

### Fond de teint protecteur

On a préparé un fond de teint ayant la composition suivante :

- Silicate d'aluminium et de magnésium 0,50 g
- Carboxyméthyl cellulose vendu sous la dénomination "BLANOSE 7 LF" par la Société AQUALON

- 0,15 g
- Glycérine 3,00 g
  - Conservateurs qs
  - 2-(2'-hydroxyhexadécanoyl)amino octadécane-1,3-diol (composé de l'exemple 1) 1,00 g
  - 5 - Alcool de lanoline 1,50 g
  - Stéarate de glycérol 1,00 g
  - Acide stéarique 2,50 g
  - Triéthanolamine 1,50 g
  - Triglycérides de l'acide caprique/caprilique vendus sous la dénomination "MIGLYOL 812" par la Société
  - 10 HÜLS 6,00 g
  - Squalane 10,00 g
  - Poudre de polyéthylène 3,00 g
  - Pigments 10,00 g
  - Eau déminéralisée qsp 100 g
  - 15 Le fond de teint obtenu a un effet hydratant amélioré.

**Exemple B***Rouge à lèvres traitant*

- 20 On a préparé un rouge à lèvres ayant la composition suivante :
- Lanoline liquide 17,50 g
  - Cire microcristalline 15,00 g
  - Triglycérides d'acides caprique/caprilique vendus sous la dénomination "MIGLYOL 812" par la Société
  - 25 HÜLS 11,00 g
  - Béhénate d'octyl glycéryle 11,0 g
  - 2-(2'-hydroxy-hexadécanoyl)-amino octadécane-1,3-diol (composé de l'exemple 1) 0,20 g
  - Micatitane 10,00 g
  - Pigments organiques 8,00 g
  - Huile de ricin qsp 100 g
  - 30 Le rouge à lèvres obtenu a un effet hydratant amélioré.

**Exemple C***Mascara-crème*

- 35 On a préparé un mascara-crème ayant la composition suivante :
- Stéarate de triéthanolamine 10,0 g
  - Cire de candellilla 15,0 g
  - Cire d'abeille 17,0 g
  - Gomme de xanthane 1,0 g
  - 40 - 2-(2'-hydroxy-hexadécanoyl)amino octadécane-1,3-diol (composé de l'exemple 1) 0,5 g
  - Oxyde de fer noir 5,0 g
  - Polysulfure d'aminosilicate 4,0 g
  - Conservateurs qs
  - Eau qsp 100 g
  - 45 Le mascara-crème obtenu a un effet hydratant amélioré.

**Exemple D***Crème protectrice pour les mains*

- 50 On a préparé une crème protectrice pour les mains ayant la composition suivante :
- Stéarate de sorbitane polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination "TWEEN 60" par la Société ICI 2,0 g
  - Alcool cétylique 1,0 g
  - Huile de silicone de viscosité 200 centistokes ( $2 \cdot 10^{-4}$  m<sup>2</sup>/s) 7,0 g
  - 55 - Propylène glycol 2,0 g
  - Acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination "CARBOPOL 940" par la Société GOODRICH 0,3 g
  - Parahydroxybenzoate de méthyle 0,3 g

- 2-(2'-hydroxyhexadécanoyl) amino octadécane-1,3-diol (composé de l'exemple 1) 0,5 g
  - Eau déminéralisée qsp 100 g
- La crème protectrice obtenue a un effet hydratant amélioré.

#### 5 Exemple E

##### Crème de soin E/H teintée

On a préparé une crème de soin ayant la composition suivante :

- Céthyldiméthicone copolyol vendu sous la dénomination "ABIL EM 90" par la Société GOLDSCHMIDT 5,0 g
  - Stéaralkonlum hectorite 2,0 g
  - Octyldodécanol 8,0 g
  - Décaméthylcyclopentasiloxane 20,0 g
  - Parfum qs
  - Conservateur qs
  - Glycérine 3,0 g
  - Oxyde de titane enrobé de silicone vendu sous la dénomination "Cosmétique White SIC" par la Société MIYOSHI KASEI 4,9 g
  - Oxyde de fer noir enrobé de silicone vendu sous la dénomination "Cosmétique black SIC" par la Société MIYOSHI KASEI 0,7 g
  - Oxyde de fer jaune enrobé de silicone vendu sous la dénomination "Cosmétique Yellow SIC" par la Société MIYOSHI KASEI 0,7 g
  - Oxyde de fer rouge enrobé de silicone vendu sous la dénomination "Cosmétique Russet SIC" par la Société MIYOSHI KASEI 0,7 g
  - Composé de l'exemple 2 0,50 g
  - Chlorure de sodium 1,50 g
  - Eau déminéralisée qsp 100 g
- La crème obtenue a un effet hydratant amélioré.

#### 30 Exemple F

##### Crème de jour protectrice

On a préparé une crème de jour protectrice ayant la composition suivante :

- Stéarate de glycérol auto-émulsionnable vendu sous la dénomination "ARLACEL 165" par la Société ICI 3,0 g
  - Alcool cétylique 0,5 g
  - Alcool stéarylique 0,5 g
  - Squalane 15,0 g
  - Huile de sésame 10,0 g
  - Acide stéarique 3,0 g
  - 2-hydroxy 4-méthoxybenzophénone vendu sous la dénomination "UVINUL M40" par la Société BASF 1,0 g
  - Glycérine 5,0 g
  - Parahydroxybenzoate de méthyle 0,3 g
  - Composé de l'exemple 2 0,3 g
  - Eau déminéralisée qsp 100 g
- La crème obtenue a un effet hydratant amélioré.

#### Exemple G

50

##### Mascara

On a préparé un mascara ayant la composition suivante :

- Stéarate de triéthanolamine 15,0 g
- Paraffine 3,0 g
- Cire d'abeille 8,0 g
- Composé de l'exemple 2 0,5 g
- Colophane 2,0 g
- Ozokérite 10,0 g

# EP 0 647 617 A1

- Conservateurs qs
  - Gomme arabique 0,5 g
  - Hydrolysat de kératine vendu sous la dénomination "KERAZOL" par la Société CRODA 1,0 g
  - Pigments 6,0 g
  - 5 - Eau déminéralisée qsp 100 g
- Le mascara obtenu a un effet hydratant amélioré.

## Exemple H

### 10 Base traitante pour ongle

On a préparé une base traitante pour ongle ayant la composition suivante :

- Nitrocellulose 12,0 g
- Résine toluène sulfonamide-formaldéhyde 9,0 g
- Camphre 1,0 g
- 15 - Phtalate de dibutyle 8,05 g
- Acétate de butyle 24,0 g
- Acétate d'éthyle 9,05 g
- Alcool isopropylique 6,0 g
- Stéaralkonium hectorite 1,0 g
- 20 - Composé de l'exemple 2 0,01 g
- Acide citrique 0,02 g
- Toluène qsp 100 g

La base traitante obtenue a un effet hydratant amélioré.

### 25 Exemple I

#### Rouge à lèvres

On a préparé un rouge à lèvres ayant la composition suivante :

- Parfum 0,50 g
- 30 - Triglycérides capryliques/capriques vendus sous la dénomination "MIGLYOL 812" par la Société HÜLS 9,10 g
- Huile de ricin 9,10 g
- Butylhydroxytoluène 0,18 g
- Lanoline liquide 12,80 g
- 35 - Lanoline isopropyle 4,50 g
- Composé de l'exemple 2 0,50 g
- Cire microcristalline 11,0 g
- Copolymère d'acétate de vinyle/stéarate d'allyle dans un rapport 65/35 4,50 g
- Béhéenate d'octyl glycéryle 9,10 g
- 40 - Pigments 9,00 g
- Huile de sésame qsp 100 g

Le rouge à lèvres obtenu a un effet hydratant amélioré.

## Exemple J

45

### Crème de jour pour le visage

#### Première phase

#### 50 Phase lipidique

- Composé de l'exemple 1 1,0 g
- Palmitate de sorbitane 1,0 g
- Cholestérol 0,7 g
- Acylglutamate de sodium vendu sous la dénomination "HS 11" par la Société AJINOMOTO 0,3 g
- 55 - Acétate d' $\alpha$  tocophérol 0,3 g

#### Phase aqueuse

- Glycérine 3,0 g
- Conservateurs 0,4 g



- Acide citrique 0,02 g
- Eau déminéralisée qsp 50 g

#### Deuxième phase

- 5
- Huile de silicone volatile 10,0 g
  - Huile d'amandes d'abricots 10,0 g
  - Parfum 0,2 g
  - Mélange d'acides carboxyviniliques vendu sous la dénomination "CARBOPOL 940" par la Société GOODRICH 0,42 g
  - 10 - Triéthanolamine qs pH 6,5
  - Eau déminéralisée qsp 100 g

Dans une première phase, on prépare la phase lipidique par mélange sous forme liquide des différents lipides amphiphiles la composant, et associés à l'acétate d' $\alpha$ -tocophérol. On met la phase lipidique obtenue en présence de la phase aqueuse, de façon à obtenir une phase lamellaire.

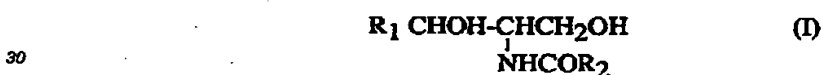
15 On ajoute à la phase lamellaire hydratée obtenue la deuxième phase. On soumet le mélange à une agitation énergique dans un homo-généiseur pour obtenir des vésicules dispersées dans une phase aqueuse de dispersion.

On obtient ainsi une crème blanche, de viscosité égale à 15 poises (1,5 Pa/s). La crème obtenue a un effet hydratant amélioré.

20 Le composé de l'exemple 1 peut être remplacé par le composé de l'exemple 2.

#### Revendications

- 25 1. Composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule :

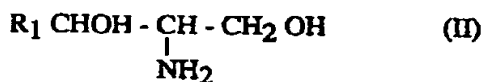


dans laquelle :  $R_1$  est un radical alkyle ou alcényle en  $C_{11}$  à  $C_{21}$ , de préférence en  $C_{13}$  à  $C_{19}$  ;  $R_2$  est un radical hydroxyalkyle linéaire ou ramifié, en  $C_1$  à  $C_{29}$ , de préférence linéaire en  $C_1$  à  $C_{21}$ , ou un radical hydroxyaralkyle en  $C_7$  à  $C_{29}$ , de préférence en  $C_7$  à  $C_{19}$ , le groupement hydroxy étant en position alpha du carbonyle, le composé étant sous forme d'un mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo, pour la partie aminodiol

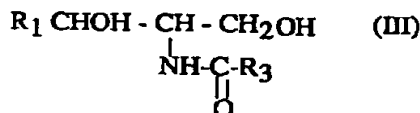


dans les proportions érythro : thréo de 85 : 15 à 20 : 80, de préférence de 65:35 à 45:55.

- 45 2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que  $R_1$  est le radical pentadécyle.
3. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le radical  $R_2$  est choisi parmi les radicaux 1-hydroxy pentadécyle, 1-hydroxyhénicosyle et D,L 1-hydroxy benzyle.
- 50 4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi le 2-(2'-hydroxyhexadécanyloxy)amino octadécane-1,3-diol, le 2-(2'-hydroxydocosanyloxy)amino octadécane-1,3-diol et le 2-(D,L-mandéloyloxy)amino octadécane-1,3-diol.
- 55 5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend :
- (a) l'acylation en milieu anhydre ou en présence d'un solvant approprié, de la fonction amine d'une sphingosine ou d'une sphinganine de formule :



dans laquelle  $\text{R}_1$  est un radical alkyle ou alcényle en  $\text{C}_{11}$  à  $\text{C}_{21}$ , ce composé étant un racémique des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions érythro-thréo de 85 : 15 à 20 : 80, de préférence de 65:35 à 45:55, à l'aide d'un agent acylant choisi parmi les chlorures d'acide, les anhydrides d'acide, les anhydrides mixtes, les esters de paranitrophénol, les esters de succinimide, les esters de carbodiimide, les esters d'alkyle inférieur en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_8$ , les azolides et les O-carboxyanhydrides des 2-hydroxyacides correspondants, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle  $\text{R}_1$  est défini comme précédemment et  $\text{R}_3$  représente soit le radical  $\text{R}_2$  soit un radical choisi parmi les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{29}$ , de préférence linéaires en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{21}$ , ou aralkyles en  $\text{C}_7$  à  $\text{C}_{29}$ , de préférence en  $\text{C}_7$  à  $\text{C}_{19}$ , substitués en position  $\alpha$  par rapport au carbonyle, le substituant étant choisi parmi les radicaux -Br, -Cl, -I et -OB, -OB étant un groupe susceptible de former un groupe -OH;

(b) l'isolation du composé de formule (III); et

(c) éventuellement, lorsque  $\text{R}_3$  est différent de  $\text{R}_2$ , l'hydrolyse du composé de formule (III) obtenu pour transformer le groupe -OB en groupe hydroxyle.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comprend après l'étape (a) d'acylation de la fonction amine de la sphingosine ou de la sphinganine de formule (II) et avant l'étape (b) d'isolation du composé de formule (III), une étape de protection des groupements hydroxyle consistant à faire réagir dans le mélange résultant de l'étape (a) un agent protecteur des groupes -OH choisi parmi les anhydrides d'acide, les halogénures d'acide et les chlorosilanes; et après l'étape (b) d'isolation du composé de formule (III), l'hydrolyse du composé de formule (III), de préférence en milieu basique; et la récupération du composé de formule (I).

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'agent protecteur des groupes hydroxyle est choisi parmi l'anhydride acétique, le chlorure d'acétyle, le chlorure de benzoyle, le chlorure de benzyle, le bromure de benzyle et les chlorosilanes de formules  $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_2(\text{tBu})$ , et  $\text{ClSi}(\text{tBu})(-\text{C}_6\text{H}_5)_2$ .

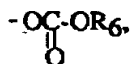
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 7 caractérisé en ce que l'agent acylant répond à la formule  $\text{R}_3 \text{ COA}$  (IV)

dans laquelle  $\text{R}_3$  représente :

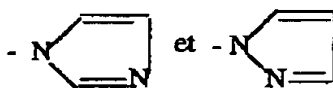
- soit le radical  $\text{R}_2$ ,

- soit un radical choisi parmi les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{29}$ , de préférence linéaires en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{21}$ , et aralkyles en  $\text{C}_7$  à  $\text{C}_{29}$ , de préférence en  $\text{C}_7$  à  $\text{C}_{19}$ , substitués en position  $\alpha$  par rapport au carbonyle, le substituant en position  $\alpha$  par rapport au carbonyle étant choisi parmi les radicaux -Br, -Cl, -I et -OB, -OB étant un groupe susceptible de former un groupe -OH;

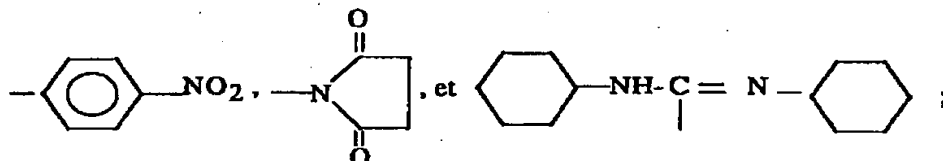
A est choisi parmi les halogènes,



-OR<sub>7</sub>



10 où  $R_6$  est un radical alkyle inférieur en  $C_2$  à  $C_8$  et  $R_7$  est choisi parmi les radicaux alkyles inférieurs en  $C_1$  à  $C_8$ ,



20 à la condition que lorsque  $R_3$  représente le radical  $R_2$ , A soit différent de -Cl.

- 25
9. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que le radical -OB de l'agent acylant est choisi parmi les groupements acétate, benzoate, benzyloxy,  $OSi(CH_3)_3$ ,  $-OSi(CH_3)_2(tBu)$ ,  $-OSi(tBu)(-C_6H_5)_2$ .
  10. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'agent acylant est choisi parmi le 2-hydroxy hexadécanoate de succinimide, le 2-hydroxyhexadécanoate de dicyclohexylcarbodiimide, le 2-hydroxy docosanoate de succinimide, le 2-hydroxydocosanoate de dicyclohexylcarbodiimide et le D, L mandélate de succinimide.
  11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est le 2-amino-octadécane-1,3-diol.
  12. Composition à usage cosmétique ou dermatopharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
  13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait qu'elle contient 0,05 à 20 % en poids, de préférence 0,1 à 10 % en poids, de composé de formule (I).
  14. Composition selon la revendication 12 ou 13 caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un adjuvant choisi parmi les corps gras, les solvants, l'eau, les épaississants, les émulsionnants, les produits hydratants, les adoucissants, les filtres solaires, les germicides, les colorants, les conservateurs, les parfums, les propulseurs et les tensio-actifs.
  15. Composition selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'émulsion dont la phase grasse, représentant 5 à 80 % du poids total de l'émulsion, est essentiellement constituée d'un mélange de composé de formule (I) avec au moins une huile, la phase aqueuse constituant 30 à 85 % du poids total de l'émulsion, l'agent émulsionnant étant présent à raison de 1 à 20 % en poids, et de préférence 2 à 12 % en poids par rapport au poids total de l'émulsion.
  16. Composition selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion huileuse, oléocalcoolique ou hydroalcoolique, sous forme de gel, de dispersion ou de bâtonnets solides, de spray ou de mousse aérosol.
  17. Composition selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une dispersion aqueuse de sphérules lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées renfermant une phase aqueuse encapsulée, ces couches étant constituées d'au moins un composé de formule (I) associé à au moins un autre composé lipidique.
  18. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon la revendication 17, caractérisée par le fait que l'autre composé lipidique est choisi parmi les alcools et diols à longue chaîne, les

stéroïds, les phospholipides, les glycolipides, les cholestérylsulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras, les alkylsulfates et les acides gras sous forme de sels.

- 5 19. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon la revendication 17 ou 18, caractérisée par le fait que les sphérules ont un diamètre compris entre 0,05  $\mu\text{m}$  et 5  $\mu\text{m}$ .
- 10 20. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon l'une quelconque des revendications 17 à 19, caractérisée par le fait que la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules est de l'eau ou une solution aqueuse de substance active.
- 15 21. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon l'une quelconque des revendications 17 à 20, caractérisée par le fait que la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules contient au moins une substance active hydrosoluble cosmétique et/ou pharmaceutique choisie parmi les humectants, les agents de brunissage artificiel éventuellement associés à des colorants, les filtres solaires hydrosolubles, les antiperspirants, les déodorants, les astringents, les produits rafraîchissants, les toniques, les cicatrisants, les kératolytiques, les dépilatoires, les eaux parfumées, les extraits de tissus végétaux, les colorants hydrosolubles, les agents anti-pelliculaires, les agents-séborrhéiques, les oxydants, les réducteurs, les vitamines, les hormones, les enzymes, les vaccins, les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les bactéricides et les agents cytotoxiques ou antitumoraux.
- 20 22. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon l'une quelconque des revendications 17 à 20, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins une substance active liposoluble choisie parmi les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.
- 25 23. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon l'une quelconque des revendications 17 à 22, caractérisée par le fait qu'elle comprend 2 à 70 % en poids d'une phase liquide non miscible à l'eau choisie parmi les huiles, les hydrocarbures, les hydrocarbures halogénés, la perfluorotributylamine, les polysiloxanes, les esters d'acides organiques, les éthers et polyéthers.
- 30 24. Utilisation en cosmétique d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 35 25. Utilisation du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, en tant que constituant creux ayant des propriétés émollientes et adoucissantes dans des émulsions, des dispersions, des gels, des bâtonnets solides ou dans des lotions à usage cosmétique.
- 40 26. Utilisation du composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 en association avec au moins un autre composé lipidique, pour la formation de dispersions de sphérules lipidiques à usage cosmétique.
- 45 27. Procédé de traitement cosmétique hydratant de la peau, des cheveux ou des poils, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau, les cheveux ou les poils une quantité suffisante d'une composition selon l'une quelconque des revendications 12 à 23.
- 50
- 55



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande  
EP 94 40 2272

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE
D,Y	EP-A-0 500 437 (L'ORÉAL) * revendications; exemples *	1-27	C07C235/08 C07C235/34 A61K7/48
D,Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 20, 16 Novembre 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 183350, HATTORI, MICHIMIRO ET AL 'Cosmetics containing lipids and surfactants for skin conditioning' * abrégé * & JP-A-62 120 308 (KAO CORP., JAPAN)	1-27	
D,X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 86-344267 & JP-A-61 260 008 (SUNSTAR KK) * abrégé *	1-27	
A	EP-A-0 482 860 (UNILEVERPLC) * page 4 6 9-11 * * page 14 - page 25 * * revendications *	1-27	
A	EP-A-0 373 038 (FIDIA S.P.A.) * page 10, ligne 14 - ligne 16 *	1,5-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)  C07C A61K
A	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 39, 1991, WASHINGTON US pages 1709 - 1714 MICHIMIRO KOJIMA ET AL. 'Composition and molecular Species of Ceramide and Cerebroside in Scarlet Runner Beans (Phaseolus Coccineus L.) and Kidney Beans (Phaseolus Vulgaris L.)' * page 1712; tableau III *	1,3,5	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche <b>LA HAYE</b>		Date d'achèvement de la recherche <b>11 Janvier 1995</b>	Examineur <b>Pauwels, G</b>
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet antérieur, mais publié à la  date de dépôt ou après cette date  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons</p> <p>A : artère-plan technologique  O : divulgation non écrite  P : document intermédiaire</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

REP. FORM. 1/91 (12.12.91)



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande  
EP 94 40 2272

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Reclassification concourante	CLASSEMENT DE LA DEMANDE
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 7, 19 Août 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 68389, KOJIMA, MICHYUKI ET AL. 'Chemical Characterization of lipids in suspension cell cultures from several organs of Adzuki beans.' * abrégé * & OBIHIRO CHIKUSAN DAIGAKU GAKUJUTSU KENKYU HOKOKU DAI-I-BU, vol.17, no.1, 1990, JAPAN pages 21 - 29 & 12th Collective Index Vol. 106-115 * page 63705CS * Pentacosanamide, 2-hydroxy-N-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-3, 7-heptadecadienyl]- -----	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.4)
A	J. LIPID RES., vol.30, no.4, 1989 pages 616 - 627 HIROKO KADOWAKI ET AL. 'Separation of derivatized glycosphingolipids into individual molecular species by high performance liquid chromatography' * page 617 - page 618 * * tableau 2 * -----	1	
Le présent rapport a été établi pour toutes les reclassifications			
Lieu de la recherche <b>LA HAYE</b>		Date d'achèvement de la recherche <b>11 Janvier 1995</b>	Examinateur <b>Pauwels, G</b>
<p><b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : mention de la même famille, document correspondant</p>			

EPC FORM 150 (11.92) (P.1/2)